



FI0000936108

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

93610

(45) Patentti myönnetty

Patent meddelat 10 08 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

A 61L 33/00, 31/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	900946
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.02.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	18.08.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.02.90
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.95
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/SE88/00421
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
26.08.87 SE 8703310 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Astra Tech Aktiebolag, Box 14, 431 21 Mölndal, Sverige, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Nygren, Bo Håkan, Valebergsvägen 4C, 427 00 Billdal, Sverige, (SE)

2. Stenberg, Johan Emanuel, Hedelundsvägen 5, 417 43 Göteborg, Sverige, (SE)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Veren kanssa yhteensopivan pintakerroksen omaavat tarvikkeet ja menetelmä tällaisen
pintakerroksen omaavien tarvikkeiden valmistamiseksi
Föremål uppvisande ett blodkompatibelt ytskikt och förfarande för framställning av föremål
med ett sådant ytskikt

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

CA A 1208557

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Vähintään yhden, veren kanssa yhteensopi-
valla pintakerroksella päällystetyn lasi-,
metalli- tai hydrofobisen polymeeripinnan
omaava tarvike, jonka bio-yhteensopiva
pintakerros koostuu adsorboidusta hydro-
fobisoidusta vesiliukoisesta polymeeristä.
Prosessi mainitun tarvikkeen valmistamiseksi
adsorboimalla hydrofobisoitua vesiliukoista
polymeeriä. Mainitulla pintakerroksella
päällystetyn mainitun alusaineen käyttö
veren kanssa yhteensopivan pinnan omaavan
lääketarvikkeen valmistamiseksi.

Ett tillbehör med åtminstone en yta av
glas, metall eller hydrofobisk polymer med
ett blod-kompatibelt ytskikt, vars bio-
kompatibla ytskikt består av en adsorberad
hydrofobiserad vattenlöslig polymer. En
process för framställning av nämnda till-
behör genom adsorption av en hydrofobiserad
vattenlöslig polymer. Användning av nämnda
substratmaterial med nämnda ytskikt för
framställning av medicinska tillbehör med
blod-kompatibel yta.

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

Veren kanssa yhteensopivan pintakerroksen omaavat tarvikkeet ja menetelmä tällaisen pintakerroksen omaavien tarvikkeiden valmistamiseksi

5

Tämä keksintö käsittelee veren kanssa yhteensopivan pinta-kerroksen omaavia tarvikkeita ja menetelmää tällaisen pinta-kerroksen omaavien tarvikkeiden valmistamiseksi ja etenkin lääketieteessä käyttökelpoisten tarvikkeiden valmistamiseksi. Tämä keksintö käsittelee tarkemmin sanottuna tarvikkeita, joiden ainakin yksi lasi-, metalli- tai hydrofobinen polymeeripinta on päällystetty veren kanssa yhteensopivalla pintakerroksella, ja menetelmää sellaisten tarvikkeiden valmistamiseksi, joiden ainakin yksi lasi-, metalli- tai hydrofobinen polymeeripinta on päällystetty verta sietävällä pintakerroksella, sekä myös sellaisen lasi-, metalli- tai hydrofobisen polymeerialusaineen käyttöä, joka on päällystetty pintakerroksella, joka koostuu adsorboidusta proteiinittomasta polymeeristä, veren kanssa yhteensopivan pinnan omaavan, lääketieteessä käytettävän tarvikkeen valmistamiseksi.

Aiemmin alalla käytetty tekniikka lääketieteessä käytettävien tarvikkeiden varustamiseksi veren kanssa yhteensopivalla pinnalla käsittää usein materiaalin pintaenergian muuttamisen. Eri materiaalien ominaisuuksia on parannettu modifioidulla pintakerroksia joko enemmän hydrofobisiksi tai enemmän hydrofiilisiksi. Pintakerroksen hydrofobisointi, esimerkiksi lasipinnan metyloinnilla, vähentää veren pinta-aktivoitua koaguloitijärjestelmän tehokkuutta. Proteiinit, kuten fibrinogeenit, kiinnittyvät kuitenkin melko lujasti tällaiseen pintaan ja tähän proteiinikerrokseen voi kiinnittyä ja aktivoitua tiettyjä soluja, trombosyyttejä, minkä jälkeen koagulointi alkaa, vaikka se edistyykin hitaasti. Hydrofiiliset pinnat, kuten hydrolysoitu nailon tai hapetettu alumiini, ovat osoittaneet vähäisempää solujen kiinnittymistä, mutta pinta-aktivoitua koaguloitijärjestelmää nämä pinnat eivät ehkäise. Näiden pintojen käyttö veren yhteydessä mer-

kitsee näin ollen anti-koagulanttien, esimerkiksi hepariinin lisäämistä vereen.

Eräs toinen alalla käytetty pintakäsittelymenetelmä koaguloinnin estämiseksi käsittää anti-koagulanttien kiinnittämisen pintakerrokseen. Tässä tekniikassa on käytetty pääasias-
sa hepariinia. Hepariini on heksoosiamiiniheksuronihappopolysakkaridi, joka on sulfatoitu ja jolla on happo-ominaisuuksia, ts. hepariini on orgaaninen happo. Julkaisun DE-A-
21 54 542 mukaan orgaanisesta kestopuovihartsista valmistetut tarvikkeet impregnoidaan ensin amino-silaani-kiinnitysa-
ineella, minkä jälkeen tällä tavoin käsitellyn tarvikkeen annetaan reagoida hepariinisulolasta koostuvan happoliuoksen kanssa hepariinin kiinnittämiseksi pintakerrokseen ioni-
sidoksilla. Tällä tavoin hepariinilla käsiteltyjen pintojen on todettu heikentävän koagulointireaktiota. Tällaisten pintojen eräs huomattava haitta on, ettei hepariini-
käsittely ehkäise trombosyyttien kiinnittymistä, mikä on suuri ongelma esimerkiksi sydän-keuhkokoneissa.

Society for Biomaterialsin kymmenennessä vuosikokouksessa (Washington D.C., 27. huhtikuuta 1984) selostettiin, että polyetyleeniglykolipinnat kvartsilla minimoivat proteiiniadsorptiota. Menetelmiä polyetyleeniglykolin sitomiseksi kovalentisti pintoihin on kuvattu aiemmissa julkaisuissa, mm. W0-86/02087. Kationisen ja anionisen selluloosajohdannaisen väliset polyionikompleksit on myös todettu hyvin veren kanssa yhteensopiviksi (Ito, H ym., J. Appl. Polym. Sci., Vol 32 (1986), 3413). Vesiliukoisten polymeerien kovalenttista sitomista pintoihin on myös kuvattu esim. julkaisussa EP-166 998.

On tunnettua, että vettä sitovat geelit, kuten polyhydroksi-alkyyylimetakrylaatti, vähentävät proteiinien adsorptiota ja osoittavat vähäistä tarttuvuutta soluihin (Hoffman ym., Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 283 (1977), 372). Näiden ominaisuuksien katsotaan perustuvan siihen, että vettä sisältävät geelit antavat pienen pintaenergian veren kosketuspinnalle. Vettä

sitovien geelien aiemmin käytettyyn tekniikkaan liittyy kuitenkin haittoja, kuten hankala valmistusmenetelmä ja epätäydellinen polymerointi, jonka seurauksena saadaan toksisten monomeerien vuotoa. Polysakkaridin dekstraani tai dekstriini matriisiin sisällytettyä geelimäistä, sakkaroosista ja glukosista koostuvaa seosta käytetään aiemmin tunnetun tekniikan mukaan veriastioita yhdistävänä putkena. Tämän seoksen tulisi olla sellainen, ettei potilaassa ilmene toksisuutta, kun sisältö jonkin ajan kuluttua liukenee vereen. On tunnetua, että neutraali polysakkaridi dekstraani sekoittuu vereen aiheuttamatta koagulointireaktiota. Dekstraania on käytetty pintapääällysteenä lasilla, alumiinilla ja silikonikummilla, ja sen on todettu vähentävän veren koagulointia veren koskettaessa näitä pintoja, kuten kuvattu W0-83/03977.

15

Verikomponenttien tarttumista vereen kosketuksessa oleviin pintoihin voitaisiin vähentää esiadsorboimalla albumiinia hydrofobisille pinnoille (Mosher, D.F julkaisussa: Interaction of blood with natural and artificial surfaces, Ed. Salzman, E.W, Dekker Inc 1981). Adsorboitu albumiini ei muodosta pysyvää pääällystettä, vaan desorboituu, kun se on kosketuksessa vereen ja koagulointia esiintyy vaikkakin pienemässä määrin.

20

Tämän keksinnön tarkoituksena on esilletuoda lääketieteessä käyttökelpoisia tarvikkeita, joissa on veren kanssa yhteensopiva pintakerros. Tällä tarkoitetaan vereen kosketuksessa olevien tarvikkeiden kohdalla sitä, että vereen kosketuksessa oleva tarvike käsitellään siten, ettei se aiheuta tromboosien koagulointia tai muodostumista.

30

Tässä keksinnössä aikaansaadaan tekniikka lääketieteessä tärkeiden materiaalien, kuten lasin, metallin ja hydrofobisten polymeerien (esim. polytetrafluorieteeni (PTFE)) pintakäsittelyä varten.

35

Tämän keksinnön mukaiselle tarvikkeelle, jossa on vähintään yksi hydrofobinen lasi-, metalli- tai hydrofobinen polyme-

ripinta, joka on päällystetty veren kanssa yhteensopivalla pintakerroksella, on tunnusomaista, että veren kanssa yhteensopiva pintakerros koostuu adsorboidusta etyylihydroksietyyliselluloosasta, joka on tehty hydrofobiseksi ja jonka flokkulaatiolämpötila on noin 35-40°C.

Tämän keksinnön mukaiselle menetelmälle tarvikkeiden valmistamiseksi, joissa on vähintään yksi lasi-, metalli- tai hydrofobinen polymeeripinta, joka on päällystetty veren kanssa yhteensopivalla pintakerroksella, on tunnusomaista, että tarvikkeen mainittu pinta, tarvittaessa hydrofobisoinnin jälkeen, saatetaan alttiiksi sellaisen etyylihydroksietyyliselluloosan liuokselle, joka on tehty hydrofobiseksi ja jonka flokkulaatiolämpötila on noin 35-40°C, flokkulaatiolämpötilan alittavassa lämpötilassa.

Alusainepinnan tulee olla hydrofobinen ennen päällystystä. Metallien ja metallioksidien kohdalla tämä voidaan aikaansaada metyloimalla silaaneilla.

Tässä keksinnössä käytettävä polymeeri, eli etyylihydroksietyyliselluloosa, on vesiliukoisen etyylihydroksietyyliselluloosan hydrofobisoitu johdannainen. Tämä merkitsee sitä, että käytetty polymeeri liukenee rajoitetusti veteen hydrofobisointiasteesta riippuen.

Tässä keksinnössä käytetty polymeeri kykenee adsorboitumaan hydrofobisille pinnoille. Polymeerin hydrofobisointi voidaan tehdä sitomalla hiilivetyjä polymeerirunkoon. Esimerkkejä tällaisista hiilivedyistä ovat alkyyliryhmät, bentsyyliiryhmät tai alkenyyliiryhmät. Hydrofobisointi tekee polymeeristä osittain veteen liukenemattoman, jolloin se flokkuloi, kun tietty lämpötila tai tietty ionivoimakkuus ylitetään.

Alusainepinta käsitellään polymeeriliuoksella lämpötilassa, joka on alle flokkulaatiolämpötilan ja suolaväkevyydessä alle flokkulaatioväkevyyden. Hydrofobisoitu polymeeri adsor-

boituu voimakkaasti hydrofobisiin pintoihin. Polymeerin flokkulaatiolämpötila on noin 35-40°C.

5 Käsitelty pinta osoittautuu biologisesti inertiksi ja tällä tavoin käsitellyt pinnat vähentävät proteiinien adsorptiota, solujen kiinnittymistä ja koagulointia. Plasmaproteiinit eivät kykene vaihtamaan adsorboitua polymeeriä.

10 Tämän keksinnön mukaista menetelmää voidaan soveltaa monella alalla. Sydän-keuhkokoneissa käytetään runsaasti alumiinista valmistettuja osia, jotka on helppo käsitellä metyyliisilainilla hydrofobisen pinnan aikaansaamiseksi.

15 Tämän keksinnön mukainen menetelmä soveltuu erityisesti lastimokatetrien käsittelyyn. Näiden valmistusmateriaalina on usein PTFE ja tämä materiaali ei normaalisti ole veren kanssa yhteensopiva. Tälle materiaalille on myös vaikea löytää sopivaa prosessia hydrofiilisten polymeerien kovalenttista sitomista varten.

20 Keksintöä voidaan soveltaa myös muissa yhteyksissä, esimerkiksi veren näytteenottoon ja/tai säilytykseen käytettävien hydrofobisten muovitarvikkeiden käsittelyyn.

25 Keksintöä kuvataan seuraavassa sovellusesimerkillä, jonka tarkoituksena ei ole rajata keksintöä, vaan modifikaatioita voidaan käyttää patenttivaatimusten puitteissa.

Sovellusesimerkki

30

Päällystysvaihe

- a) Polymeeri puhdistetaan ja eristetään toistuvalla lämpöflokku-
laatiolla ja sentrifugoinnilla.
- 35 b) Polytetrafluorieteeniputki (teflon), halkaisija 3 mm, ja polyuretaaniputki, halkaisija 3 mm, upotettiin liuokseen, joka sisälsi etyylihydroksietyyliiselluloosaa (EHEC, 1 g/l, valmistettu US-3 926 951 mukaan) tislatussa vedessä, 20 tun-

nin ajan huonelämpötilassa. Putkia huuhdeltiin suolaliuoksessa 1 minuutti.

Kokeelliset testit

- 5 Kaksi erilaista testiä suoritettiin. Inkubointi väkevällä fibrinogeeniliuoksella tehtiin tarkoituksena tehdä havaintoja polymeerin ja plasmaproteiinin välisistä vaihtoreaktioista. Inkubointi verellä, minkä jälkeen vapautunut tromboglobuliini mitattiin, tehtiin tarkoituksena määrittää polymeeripääällysteen stabiilisuus ja verihiutaleiden aktivoituminen pinnalla.

Fibrinogeeniadsorptio

- 15 a) Päällystettyjä ja päällystämättömiä putkia inkuboitiin ihmisen fibrinogeeniä (1 g/l) suolaliuoksessa 30 minuutin ajan huonelämpötilassa.

b) Putkia huuhdeltiin suolaliuoksessa 10 sekuntia.

- 20 c) Inkubointi anti-fibrinogeeni antiseerumissa, laimennussuhde 1:1000, yhden tunnin ajan huonelämpötilassa.

d) Inkubointi peroksidaasi-konjugoiduilla anti-vasta-aineilla 30 minuuttia.

25

e) Inkubointi liuoksessa, joka sisälsi ortofenyleenidiamiinia (0,5 g/l) ja 0,01 % H_2O_2 0,1 M sitraattipuskuriliuoksessa, pH = 4,5.

- 30 f) 2 M H_2SO_4 lisättiin ja absorbanssi aaltopituudella 450 nm mitattiin.

Veren yhteensopivuustesti

- 35 a) Terveen verenluovuttajan laskimoverta (18 ml) pantiin 2,0 ml:aan liuosta, joka sisälsi hirudiinia suolaliuoksessa (500 IE/ml) (Hirudiini on trombiinin inaktivointiaine.)

b) Veri täytettiin päällystettyihin ja päällystämättömiin putkiin ja inkuboitiin 2 tuntia huonelämpötilassa.

5 c) 1 ml verta otettiin injektioruiskuun, joka sisälsi 0,2 ml diatube®, ja seosta sentrifugoitiin nopeudella 5000 g 30 minuuttia +3°C:ssa.

10 d) Sakan yllä oleva neste otettiin talteen ja beeta-tromboglobuliinin määrä mitattiin kaupallisella testisarjalla (Diagnostica Stago).

Tulokset

15 Edellä kuvattujen testien tulokset on annettu taulukoissa 1 ja 2. Taulukosta 1 näkyy, että putkiin adsorboitunut fibrinogeenimäärä pienenee käytettäessä etyylihydroksietyyli-selluloosaa päällysteenä. Taulukosta 2 näkyy, että veren inkuboinnin aikana verihiutaleista vapautuva beeta-tromboglobuliinimäärä pienenee myös käytettäessä etyylihydroksietyyli-selluloosaa päällysteenä.

Taulukko 1

Pintaan adsorboituneen fibrinogeenin määrä ELISA-mittauksen mukaan

5

		teflon	poly- uretaani	poly- propeeni	lateksi- kumi	poly- vinyyli	silikoni- kumi	poly- .styreeni
10	pääl- lystä- mätön EHEC (35°C) *	0,953	0,868	0,406	0,220	0,439	0,794	0,634
15	EHEC (45°C) *	0,969	0,420	0,308	0,153	0,274	0,560	0,016
	Klucel™** (<RT) *	1,042	0,922	0,434	0,131	0,203	0,722	

Alaviite:

- 20 * polymeerin flokkulaatiolämpötila tislatussa vedessä
 ** propyylihydroksipropyyliselluloosa

Taulukko 2

25

Vapautuneen beeta-tromboglobuliinin määrä ELISA-mittauksen mukaan

		teflon	polyuretaani
30	päällystämätön	1,38	1,67
	EHEC (35°C)	0,44	0,85

Föremål uppvisande ett blodkompatibelt ytskikt och förfarande för framställning av föremål med ett sådant ytskikt

- 5 Föreliggande uppfinning hänför sig till föremål uppvisande ett blodkompatibelt ytskikt och ett förfarande för framställning av föremål med ett sådant ytskikt och i synnerhet för framställning av föremål användbara inom medicin. I all synnerhet hänför sig uppfinningen till föremål uppvisande
- 10 åtminstone en yta av glas, metall eller en hydrofob polymer överdragen med ett blodkompatibelt ytskikt och ett förfarande för framställning av sådana föremål uppvisande åtminstone en yta av glas, metall eller en hydrofob polymer med ett överdrag av ett blodkompatibelt ytskikt, såväl som användningen av substratmaterial av glas, metall eller hydrofob polymer,
- 15 överdragen med ytskiktet av en absorberad polymer, som icke utgörs av protein, för tillverkning av ett medicinskt föremål som har en blodkompatibel yta.
- 20 Tidigare känd teknik för att tillhandahålla föremål användbara inom medicin med ett blodkompatibelt ytskikt innefattar ofta en ändring av materialets ytenergi. En förbättring av egenskaperna hos olika material har uppnåtts genom att man modifierar ytskikten antingen till en mer hydrofob karaktär
- 25 eller en mer hydrofil karaktär. Att göra ett ytskikt hydrofobt t.ex. genom metylering av en glasyta, resulterar i en minskning i effektivitet av blodets ytaktiverade koaguleringsystem. Emellertid är proteiner, såsom fibrinogen, jämförelsevis starkt bundna till en sådan yta och till detta
- 30 proteinskikt kan bestämda celler, trombocyterna, bindas och aktiveras, varefter koagulering påbörjas även om den fortskrider långsamt. Hydrofila ytor, såsom hydrolyserad nylon eller oxiderad aluminium, har uppvisat reducerad cellbinding, dock är inte det ytaktiverade koaguleringsystemet
- 35 förhindrat på dessa ytor. Användningen av dessa ytor i kontakt med blod medför sålunda additionen av anti-koagulanter, till exempel heparin till blodet.

Annan tidigare känd ytbehandlingsteknik för förhindrande av koagulering omfattar bindande av antikoagulanter i ytskiktet. Heparin har huvudsakligen använts vid denna teknik. Heparin är en hexosamin-hexuronsyra-polysackarid, vilken är sulfaterad och har syraegenskaper, d.v.s. heparin är en organisk syra. Enligt DE-A-21 54 542 impregneras först föremål av ett organiskt termoplastharts med amino-silankopplingsmedel och det sålunda behandlade föremålet bringas sedan att reagera med en syralösning av heparisalt för bindning av heparin i ytskiktet genom jonbindningar. Ytor sålunda behandlade med heparin har visat sig reducera koaguleringsreaktionen. En väsentlig nackdel med dessa ytor är emellertid, att heparinbehandlingen inte förhindrar vidhäftandet av trombocyter, vilket är ett stort problem i t.ex. hjärt-lungmaskiner.

Det beskrevs på det 10:e årliga mötet för Society for Biomaterials (Washington D.C., 27 april 1984) att polyetylenglykolytor på kvarts minimerar proteinadsorption. Förfaranden för kovalent bindning av polyetylenglykol till ytor har tidigare beskrivits. t.ex. i WO-86/02087. Polyjonkomplex bildade mellan ett katjoniskt och ett anjoniskt cellulosaderivat har även funnits ha bra blodkompatibilitet (Ito, H. et al., J. Appl. Polym. Sci., Vol 32 (1986), 3413). Kovalent bindning av vattenlösliga polymerer till ytor har även beskrivits, t.ex. i EP-166 998.

Det är känt att vattenbindande geler, såsom polyhydroxialkylmetakrylat, reducerar adsorptionen av proteiner och uppvisar en låg vidhäftningsförmåga till celler (Hoffman et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol 283 (1977), 372). Dessa egenskaper anses bero på att geler innehållande vatten ger en låg ytenergi i gränsytan till blodet. Tidigare känd teknik för tillverkning av vattenbindande geler är emellertid försämrade genom nackdelar såsom komplicerad beredningsteknik och ofullständig polymerisation, vilket resulterar i läckage av toxiska monomerer. En gelliknande blandning av sackaros och glukos innefattade i en matris av polysackariden dextran

eller dextrin används i överensstämmelse med tidigare känd teknik, som ett sammankopplande rör för blodkärl. Denna blandning skall ha den effekten att ingen toxicitet uppträder för patienten då implantatet upplöses i blodet efter en
5 tid. Det är känt att den neutrala polysackariden dextran är blandningsbar med blod utan att någon koaguleringsreaktion framkallas. Dextran har använts som ett ytöverdrag på glas, aluminium och silikongummi och har visat sig reducera blodkoaguleringen under kontakt med blod med dessa ytor såsom
10 beskrives i WO-83/03977.

Vidhäftningen av blodkomponenter till ytor i kontakt med blod kan minskas genom föradsorption av albumin till hydrofoba ytor (Mosher, D.F. i: Interaction of blood with natural
15 and artificial surfaces, Ed. Salzman, E.W, Dekker Inc. 1981). Det adsorberade albuminet bildar inte ett stabilt överdrag men desorberas genom kontakt med blod, och koagulering framkallas fastän med en lägre hastighet.

20 Syftet med föreliggande uppfinning är att åstadkomma föremål användbara inom medicin med ett blodkompatibelt ytskikt. Detta betyder för föremål ämnade för användning i kontakt med blod, att föremålet som är i kontakt med blodet behandlas på ett sådant sätt att det inte inducerar koagulering
25 eller bildandet av trombosser.

Föreliggande uppfinning erbjuder teknik för ytbehandling av material viktigt för medicinsk teknologi, såsom glas, metall och hydrofoba polymerer (t.ex. polytetrafluoreten (PTFE)).

30 Föremålet enligt uppfinningen, vilket uppvisar åtminstone en hydrofob yta av glas, metall eller en hydrofob polymer överdragen med ett blodkompatibelt ytskikt, kännetecknas av att det blodkompatibla ytskiktet består av en adsorberad etylhydroxietylcellulosa, vilken har gjorts hydrofob och har en flockningstemperatur på cirka 35-40°C.
35

Förfarandet enligt uppfinningen för framställning av föremål uppvisande åtminstone en yta av glas, metall eller hydrofob polymer överdragen med ett blodkompatibelt ytskikt, kännetecknas av att nämnda yta hos föremålet, efter hydrofobering
5 när det krävs, utsätts för en lösning av etylhydroxietylcellulosa, vilken har gjorts hydrofob och har en flockningstemperatur på cirka 35-40°C vid en temperatur under flockningstemperaturen.

10 Substratyten måste vara hydrofob före överdragningen. För metaller eller metalloxider kan detta åstadkommas genom metylering med silaner.

Polymeren använd i denna uppfinning, d.v.s. etylhydroxietylcellulosan är ett hydrofobiserat derivat av en vattenlöslig etylhydroxietylcellulosa. Detta innebär att den använda polymeren är begränsat löslig i vatten beroende på hydrofoberingensgraden.
15

20 Polymeren använd i denna uppfinning har förmågan att adsorbiera vid hydrofoba ytor. Hydrofoberingen av polymeren kan utföras genom att kolväten binds till polymerskelettet. Exempel på sådana kolväten är alkylgrupper, bensylgrupper eller alkenylgrupper. Hydrofoberingen gör polymeren delvis
25 olöslig i vatten med en flockulering över en bestämd temperatur eller över en bestämd jonstyrka.

Substratyten exponeras för en lösning av polymeren vid en temperatur under flockningstemperaturen och vid en saltkoncentration under flockningskoncentrationen. Den hydrofobiserade polymeren adsorberar starkt till hydrofoba ytor.
30 Polymeren har en flockningstemperatur på cirka 35-40°C.

Den behandlade ytan visas vara biologiskt inert och ytor behandlade på detta sätt ger reducerad adsorption av protein, vidhäftning av celler och koagulering. Den adsorberade polymeren ersättes inte av plasmaproteiner.
35

Förfarandet enligt föreliggande uppfinning kan tillämpas inom många områden. I hjärt-lungmaskiner används många detaljer, vilka är gjorda av aluminium, som lätt kan behandlas med metylsilan för erhållande av en hydrofob yta.

5

Förfarandet enligt föreliggande uppfinning är idealiskt lämpat för behandling av venkatetrar. Dessa är ofta tillverkade i PTFE och detta material är normalt inte blodkompatibelt. Med detta material är det även svårt att finna lämpliga processer för kovalent koppling av hydrofila polymerer.

10

Uppfinningen kan även tillämpas i andra sammanhang, till exempel för behandling av hydrofoba plastföremål för provtagning och/eller lagring av blod.

15

Uppfinningen kommer i fortsättningen att illustreras genom ett tillämpningsexempel vars syfte inte är att begränsa uppfinningen, utan modifieringar är möjliga inom gränserna för kraven.

20

Tillämpningsexempel

Förfarande för överdragning

a) Polymeren renas och isoleras genom upprepade värmeflockulering och centrifugering.

25

b) Ett rör av polytetrafluoreten (teflon), diameter 3 mm och ett rör av polyuretan, diameter 3 mm sänktes i en lösning av etylhydroxietylcellulosa (EHEC, 1 g/l, framställd enligt US-3 926 951) i destillerat vatten under 20 timmar i rumstemperatur. Rören sköljdes ur med saltlösning under 1 minut.

30

Empiriska försök

Två olika försök utfördes. Inkubation med en lösning av fibrinogen vid en hög koncentration utfördes för att detektera utbytesreaktionen mellan polymeren och plasmaproteinet. Inkubation med helblod följt av mätningar av frisatt trombo-

35

globulin användes för att mäta stabiliteten hos polymeröverdraget och aktiveringen av blodplättar på ytan.

Fibrinogenadsorption

- 5 a) Överdragna och icke överdragna rör inkuberades i en lösning humant fibrinogen (1 g/l) i saltlösning under 30 minuter vid rumstemperatur.
- b) Rören sköljdes ur med saltlösning under 10 sekunder.
- 10 c) Inkubation i antifibrinogent antiserum spädd 1:1000 under 1 timme vid rumstemperatur.
- d) Inkubation med peroxidaskonjugerade antiantikroppar
- 15 under 30 minuter.
- e) Inkubation i en lösning av ortofenylendiamin (0,5 g/l) och 0,01 % H_2O_2 i 0,1 M citratbuffertlösning, pH 4,5.
- 20 f) Addition av 2 M H_2SO_4 och avläsning av absorbans vid våglängden 450 nm.

Blodkompatibilitetstest

- a) Venöst blod (18 ml) tappades från en frisk donator i
- 25 2,0 ml av en lösning av hirudin i saltlösning (500 IE/ml) (Hirudin är en trombinaktivator).
- b) Blodet fylldes i överdragna och icke överdragna rör och tilläts inkubera under 2 timmar vid rumstemperatur.
- 30 c) 1 ml blod drogs upp i en injektionsspruta innehållande 0,2 ml diatube® och blandningen centrifugerades vid 5000 g under 30 minuter vid +3°C.
- 35 d) Supernatanten samlades upp och mängden beta-tromboglobulin mättes med användande av ett kommersiellt kit (Diagnostics Stago).

Resultat

Resultaten från försöken ovan presenteras i tabellerna 1 och 2. Tabell 1 visar att mängden fibrinogen adsorberat till rören reduceras genom överdragnig med etylhydroxietylcellulosa. Tabell 2 visar att mängden av beta-tromboglobulin som frisatts från blodplättarna under inkubation med blod också reduceras genom överdragningen med etylhydroxietylcellulosa.

Tabell 1

10

Mängd ytadsorberat fibrinogen som mätts genom ELISA

	teflon	poly- uretan	poly- propen	latex- gummi	poly- vinyl	silikon- gummi	poly- styren
15	<hr/>						
	icke över- dragna EHEC						
		0,953	0,868	0,406	0,220	0,439	0,794
							0,634
20	(35°C)* EHEC	0,242	0,188	0,304	0,110	0,268	0,246
							0,005
	(45°C)*	0,969	0,420	0,308	0,153	0,274	0,560
							0,016
	Klucel TM **						
	(<RT)*	1,042	0,922	0,434	0,131	0,203	0,722
25	<hr/>						

Fotnoter:

* flockuleringstemperatur för polymeren i destillerat vatten

** propyl-hydroxipropylcellulosa

30

Tabell 2

Mängd frisatt beta-tromboglobulin som mätts genom ELISA

5		teflon	polyuretan
	icke överdragna	1,38	1,67
	EHEC (35°C)	0,44	0,85
10			

Patenttivaatimukset

1. Vähintään yhden, veren kanssa yhteensopivalla pintakerroksella päällystetyn, hydrofobisen lasi-, metalli- tai hydrofobisen polymeeripinnan omaava tarvike, tunnettu siitä, että veren kanssa yhteensopiva pintakerros koostuu adsorboidusta etyylihydroksietyyliselluloosasta, joka on tehty hydrofobiseksi ja jonka flokkulaatiolämpötila on noin 35-40°C.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tarvike, tunnettu siitä, että hydrofobinen polymeeripinta on polytetrafluorieteeniä.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tarvike, tunnettu siitä, että se on katetri, putki tai veren näytteenotto- ja/tai säilytysväline.
4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tarvike, tunnettu siitä, että se on sydän-keuhkokone, jossa on vähintään yksi hydrofobinen alumiinipinta, jossa on veren kanssa yhteensopiva päällystetty pintakerros.
5. Menetelmä vähintään yhden, veren kanssa yhteensopivalla pintakerroksella päällystettyjen, hydrofobisen lasi-, metalli- tai hydrofobisen polymeeripinnan omaavien tarvikkeiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että tarvikkeen mainittu pinta, tarvittaessa hydrofobisoinnin jälkeen, saatetaan alttiiksi sellaisen etyylihydroksietyyliselluloosan liuokselle, joka on tehty hydrofobiseksi ja jonka flokkulaatiolämpötila on noin 35-40°C, flokkulaatiolämpötilan alittavassa lämpötilassa.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että hydrofobinen pinta on polytetrafluorietyleeniä.
7. Adsorboidusta etyylihydroksietyyliselluloosasta, joka on tehty hydrofobiseksi ja jonka flokkulaatiolämpötila on noin 35-40°C, koostuvalla pintakerroksella päällystetyn lasi-, metalli- tai hydrofobisen polymeerialusaineen käyttö

lääketieteellisen, veren kanssa yhteensopivan pinnan omaavan
tarvikkeen valmistamiseksi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen käyttö, tunnettu siitä,
5 että alusaine on polytetrafluorieteeni.

Patentkrav

1. Föremål uppvisande åtminstone en hydrofob yta av glas,
metall eller en hydrofob polymer överdragen med ett blodkom-
10 patibelt ytskikt, **kännetecknat** av att det blodkompatibla
ytskiktet består av en adsorberad etylhydroxietylcellulosa,
vilken har gjorts hydrofob och har en flockningstemperatur
på cirka 35-45°C.
- 15 2. Föremål enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att den
hydrofoba polymerytan är polytetrafluoreten.
3. Föremål enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** av
att det är en kateter, ett rör eller anordning för provtag-
ning och/eller lagring av blod.
;20
4. Föremål enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** av
att det är en hjärt-lungmaskin uppvisande åtminstone en hyd-
rofob aluminiumyta med ett överdrag av ett blodkompatibelt
25 ytskikt.
5. Förfarande för framställning av föremål uppvisande åt-
minstone en hydrofob yta av glas, metall eller en hydrofob
polymer med ett överdrag av ett blodkompatibelt ytskikt,
30 **kännetecknat** av att nämnda yta hos föremålet, efter hydrofo-
bering när detta krävs, utsätts för en lösning av etylhydr-
oxietylcellulosa, vilken har gjorts hydrofob och har en
flockningstemperatur på cirka 35-40°C vid en temperatur un-
der flockningstemperaturen.
- 35 6. Förfarande enligt patentkrav 5, **kännetecknat** av att den
hydrofoba ytan är polytetrafluoreten.

7. **Användning** av ett substratmaterial av glas, metall eller hydrofob polymer överdraget med ett ytskikt bestående av en absorberad etylhydroxietylcellulosa, vilken har gjorts hydrofob och har en flockningstemperatur på cirka 35-40°C
- 5 för tillverkning av ett medicinskt föremål som har en blodkompatibel yta.
8. Användning enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att substratet är polytetrafluoreten.